

2005-651321/67 AVENTIS PHARMA SA 2004.03.12 2004-002585(+2004FR-002585) (2005.09.16) C07D 401/12, A61K 31/4725, A61P 31/00 (C07D 211.56, 215.12, 401/12) New 4-((piperidin-4-ylamino)-alkyl)-quinoline derivatives, useful as antibacterial agents e.g. for treatment of staphylococcal infections C2005-196487 Addnl. Data: BIGOT A, MIGNANI S, RONAN B, TABART M, VIVIANI F	AVET 2004.03.12 *FR 2867472-A1	B(6-H, 14-A1) .2
NOVELTY 4-((1-Substituted piperidin-4-ylamino)-alkyl)-quinoline derivatives (I) are new.	cycloalkylthio, acyl, acyloxy, acylthio, CN, COOH, alkoxycarbonyl, cycloalkoxycarbonyl, NO ₂ , NR _a R _b , CONR _a R _b , -CH ₂ Q, phenoxy, heterocyclyloxy, benzyloxy or heterocyclylmethoxy; or R ₁ may also be OCHF ₂ , R _f , SR _f or OR _f ; or R's may also be COCF ₃ ; Het = mono- or bicyclic heteroaryl; R _a , R _b = H, alkyl, cycloalkyl, phenyl or Het; or NR _a R _b = 5- or 6-membered heterocycle, optionally containing another O, S, N(alkyl), N(Ph), N(Het), SO or SO ₂ heteroatom); Q = F, OH, alkoxy, alkylthio, cycloalkoxy, cycloalkylthio, phenyl, Het, COOH, alkoxycarbonyl, cycloalkoxycarbonyl, NR _a R _b or CONR _a R _b ; R _f = 1-6C perfluoroalkyl; m = 1 or 2; Y = CHR, CO, C(R)OH, C(R)NH ₂ , C(R)f or CF ₂ ; R = H or 1-6C alkyl; R ₂ = COOR, CH ₂ COOR, CH ₂ CH ₂ COOR, CONH ₂ , CH ₂ CONH ₂ , CH ₂ CH ₂ CONH ₂ , CH ₂ OH, CH ₂ CH ₂ OH, CH ₂ NH ₂ , CH ₂ CH ₂ NH ₂	FR 2867472-A+

or (CH ₂) ₃ NH ₂ , R ₂ being in the 3- or 4-position; R ₃ = phenyl, Het or -alk-R ₀₃ ; alk = alkylene; R ₀₃ = H, halo, OH, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, mono- or dialkylamino, cycloalkyl, cycloalkoxy, cycloalkylthio, cycloalkylsulfinyl, cycloalkylsulfonyl, mono- or dicycloalkylamino, N-cycloalkyl-N-alkylamino, acyl, cycloalkylcarbonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulfinyl, phenylsulfonyl, mono- or diphenylamino, N- alkyl-N-phenylamino, N-cycloalkyl-N-phenylamino, phenylalkoxy, phenylalkylthio, phenylalkylsulfinyl, phenylalkylsulfonyl, phenylalkylamino, N-alkyl-N- phenylaminoalkyl, N-cycloalkyl-N-Het-aminoalkyl, COOH, alkoxycarbonyl, NR _a R _b , CONR _a R _b , -C(R' _b)=C(R' _c)-R' _a , - CC-R _d , -CF ₂ -Ph or -CH ₂ -Het; R' _a , R' _b = as for R _a , R _b , except that one of R' _a and R' _b may additionally be OH, alkoxy or cycloalkoxy; R' _a = phenyl, phenylalkyl, Het, Het-alkyl, phenoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenylsulfinylalkyl, phenylsulfonylalkyl, phenylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, Het-O-alkyl,	Het-S-alkyl, Het-S-alkyl, Het-SO-alkyl, Het-SO ₂ -alkyl, Het-NH- alkyl, Het-N(alkyl)-alkyl, SHet, SOHet, SO ₂ Het, phenylthio, phenylsulfinyl or phenylsulfonyl; R'' _b , R _c = H, alkyl or cycloalkyl; R _d = alkyl, phenyl, phenylalkyl, phenoxyalkyl, phenylthioalkyl, N- alkyl-N-phenylaminoalkyl, Het, Het-alkyl, Het-S-alkyl, Het-NH- alkyl or Het-N(alkyl)-alkyl; phenyl or heteroaryl moieties are optionally substituted by 1-4 of halo, OH, alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, CF ₃ , OCF ₃ , SCF ₃ , COOH, alkoxycarbonyl, CN, alkylamino, NR _a R _b , hydroxylalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl or alkylsulfonylalkyl; unless specified otherwise alkyl or acyl moieties have 1-10C and cycloalkyl moieties 3-6C. INDEPENDENT CLAIMS are also included for: (1) Preparation of (I); and (2) New quinoline derivative intermediates of formula (II).
2005-651321/67	FR 2867472-A+/1

2005-651321/67	USE Compounds (I) are used as medicaments (claimed), especially as antibacterial agents effective against both Gram positive and Gram negative bacteria. Typically (I) are useful for treating <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> or <i>Moraxella</i> infections.
ACTIVITY Antibacterial. 1-(2-(2,5-Difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl)-4-(2-(3-fluoro-6-methoxy- quinolin-4-yl)-2-hydroxyethylamino)-piperidine-3-carboxylic acid (Ia), diastereomers A, B, C or D, had MIC values (24 hours) in the range 0.5-2 mg/l against methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strain AS 5155.	ADVANTAGE Compounds (I) have very strong antibacterial activity and low toxicity (most compounds causing no deaths in mice when administered twice daily at a dose of 50 mg/kg p.o. or s.c.).
MECHANISM OF ACTION None given.	SPECIFIC COMPOUNDS 3 Compounds (I) are specifically claimed, e.g. 1-(2-(2,5-difluoro- phenylsulfanyl)-ethyl)-4-(2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2- hydroxyethylamino)-piperidine-3-carboxylic acid of formula (Ia).
	ADMINISTRATION Compounds (I) are administered orally, parenterally, topically, FR 2867472-A+/2

rectally or as aerosols. Suitable dose of (I) for adults are 750-3000 mg orally or 400-1200 mg intravenously.

EXAMPLE

A solution of 340 g of the ethyl ester of 4-(2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxyethylamino)-piperidine-3-carboxylic acid dihydrochloride (diastereomer A; purity 83%) in 7 ml dimethyl formamide was treated at 20°C with 0.184 g 2-(2-bromoethylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzene followed by 0.459 ml triethylamine, stirred at 20°C for 3 days and partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was worked up to give, after chromatographic purification, 0.162 g of 1-(2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl)-4-(2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxyethylamino)-piperidine-3-carboxylic acid ethyl ester (diastereomer A) as an oil.

A solution of 0.160 g of the product in 4 ml 1,4-dioxan was treated with 0.852 ml 1M aqueous sodium hydroxide, heated at 75°C for 60 minutes and evaporated. Work-up gave 0.134 g of 1-(2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl)-4-(2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxyethylamino)-piperidine-3-carboxylic acid (Ia) (diastereomer A), m.pt. 139°C.

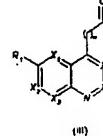
TECHNOLOGY FOCUS

Organic Chemistry - Preparation: Claimed preparation of (I) involves condensing (II) with the chain R₃ (e.g. by reaction with R₃-X (II')), any carboxy groups in R₂ being protected during the reaction and subsequently deprotected.

(MK1#) X = halo, methylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl or p-toluenesulfonyl.

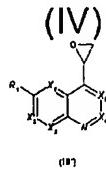
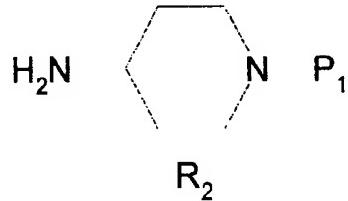
The process optionally also includes the preparation of (II; Y = CH₂; m = 1) by condensing an aldehyde of formula (III) with a piperidine derivative of formula (IV) then deprotecting (optionally after converting substituents in the quinoline ring system), any carboxy groups in R₂ being protected during the reaction and subsequently deprotected; or the preparation of (II; Y = CH(OH); m = 1) by condensing an epoxide of formula (III') with (IV).

P = protecting group.



| FR 2867472-A+/3

2005-651321/67



(51ppDwgNo.0/0)

| FR 2867472-A/4

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 octobre 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/097781 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 409/14, A61K 31/4709

[FR/FR]; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46, rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000589

(74) Mandataires : POCHART, François etc.; Cabinet Hirsch-Pochart et Associés, 58, avenue Marceau, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 11 mars 2005 (11.03.2005)

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

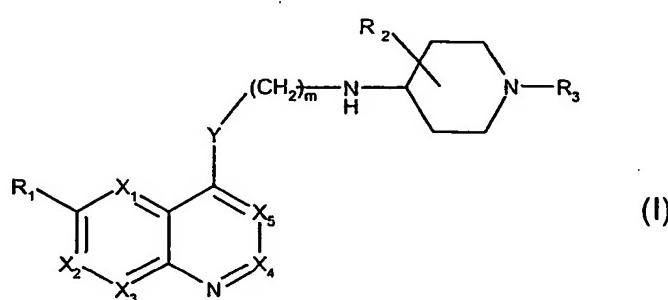
(25) Langue de dépôt : français
(26) Langue de publication : français
(30) Données relatives à la priorité :
0402585 12 mars 2004 (12.03.2004) FR

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: QUININES-4-SUBSTITUTED DERIVATIVES, METHOD AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Titre : DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention relates to quinoline-substituted antimicrobially active derivatives of general formula (I), wherein X₁, X₂, X₃, X₄ and X₅ are >C-R'₁ à >C-R'₅, respectively or at least one is nitrogen, Y is CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF or CF₂, R is a hydrogen atom or a alkyl radical, m is 1 or 2, R₂ is a -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CH₂-CH₂-CONH₂, -CH₂OH, -CH₂-CH₂OH, -CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH₂ or -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂ radical, R being such as defined above, R₃ is phenyl, heteroaryl or alk-R'₃, wherein alk is alkyl and R'₃ is different groups, where relevant

oxygénated, sulphured or ammoniated in the enantiomer or diastereoisomer forms thereof or the mixtures thereof and/or where relevant in the syn or anti forms of the mixtures and salts thereof.

WO 2005/097781 A1

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale (I) qui sont actifs comme antimicrobiens, dans laquelle : X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅, ou bien l'un au plus représente un azote, Y représente CHR, CO, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, m est 1 ou 2, R₂ représente un radical -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CH₂-CH₂-CONH₂, -CH₂OH, -CH₂-CH₂OH, -CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH₂ ou -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, R étant tel que défini plus haut ; R₃ représente phényle, hétéroaryle ou alk-R'₃, où alk est alcoyle et R'₃ représente divers groupements, le cas échéant oxygénés, soufrés ou aminés, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.



SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

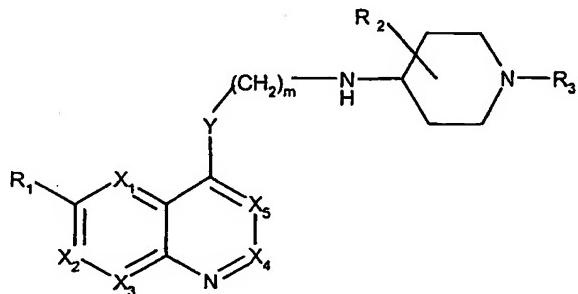
Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

- *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement.*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

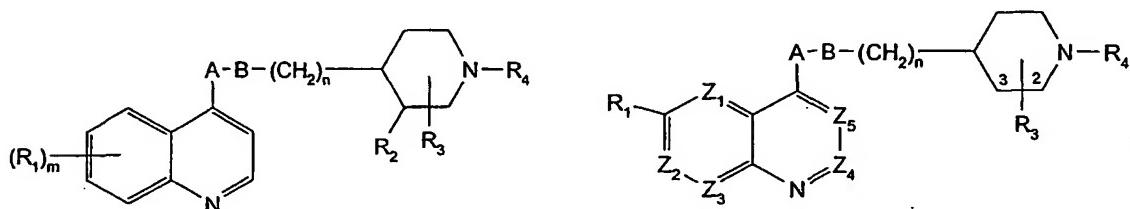
DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

5 La présente invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leurs procédé et intermédiaires de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

10 Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :

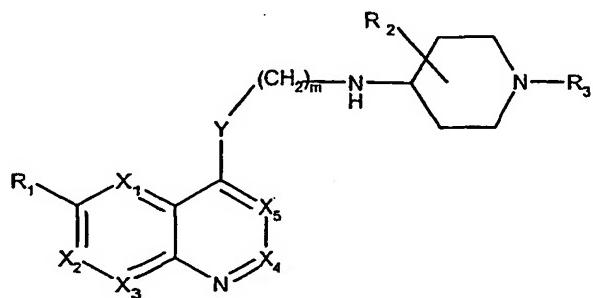


ou

15 dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcènyloxycarbonyle, alcènylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle, R_4 est un groupe $-CH_2-R_5$ pour lequel R_5 est sélectionné 20 parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcènyle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué, n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR_{11} , CR_6R_7 pour lequel R_6 et R_7 représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle; alcènyle, alcènylcarbonyle, hydroxy, 25 amino, et Z_1 à Z_5 sont N ou CR_{1a} .

D'autres demandes, notamment WO 00/21952, WO 00/21948, WO 01/07432, WO 01/07433, WO 01/25227, WO 03/010138, WO 02/40474 ou WO 02/072572 décrivent d'autres dérivés de 4-(quinolyl propyl) pipéridines, substituées notamment en 3 ou disubstituées en 4, actifs dans le même domaine. Par ailleurs, la demande européenne EP 5 30044 décrit des dérivés apparentés, actifs dans le domaine cardiovasculaire.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- 10 X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,
- R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, 15 alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, nitro, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement 20 contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, 25 cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme précédemment,
- ou représentent phénoxy, hétérocyclxyloxy, benzyloxy, hétérocyclméthoxy, ou bien R₁ peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure $-C_mF_{2m+1}$, $-SC_mF_{2m'+1}$ ou $-OC_mF_{2m'+1}$ pour lesquels m' est un entier de 1 à 6 ou bien R'₅ peut également représenter trifluoracétyle,
- m est égal à 1 ou 2 ;

Y représente un groupe CHR, C=O, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C₁₋₆) ;

R₂ est en position 3 ou 4 et représente un radical -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CONH₂, -CH₂-CONH₂, -CH₂-CH₂-CONH₂, -CH₂OH, -CH₂-CH₂OH, -CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-

5 NH₂ ou -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, R étant tel que défini plus haut ;

R₃ représente un radical alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcyclène et R°₃ représente cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, phénylthio, phénysulfinyle, phénysulfonyle, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, hétéroarylalcoylthio,

10 hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénysulfinylalcoyle, phénysulfonylalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle,

15 hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylsulfinylalcoyle, hétéroarylsulfonylalcoyle, hétéroaryl-aminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénysulfinyle, phénysulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel

20 Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle mono ou bicyclique,

25 étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle,

30 hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle ;

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le

35 cas échéant sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels, sont de très puissants agents anti-bactériens.

Il est entendu que lorsque les radicaux représentent ou portent un atome d'halogène, l'halogène est choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode, et est de préférence le fluor.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux représentent ou portent un substituant hétéroaryle mono ou bicyclique, ce dernier contient 5 à 10 chaînons et peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, benzothiényle, benzofuranyle indazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle, quinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, quinazolyle, quinoxalyle, benzoxazolyle, benzimidazolyle pouvant être éventuellement substitués par les substituants cités ci-dessus.

- 10 Parmi les composés de formule générale (I), on peut notamment citer ceux dans lesquels :
 X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont tels que définis ci-dessus,
 $R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4$ et R'_5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyoxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyoxy ;
- 15 m est égal à 1 ;
 Y représente un radical $\text{CH}_2, \text{CHOH}, \text{CHF}, \text{CHNH}_2$ ou $\text{C}=\text{O}$;
 R_2 est tel que défini précédemment, et
 R_3 représente un radical $\text{alk}-\text{R}^\circ_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et R°_3 représente cycloalcoylthio, phénylthio, phénylalcoylthio, hétéroarylthio, hétéroarylalcoylthio, (les parties 20 hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°_3 représente $-\text{CR}'\text{b}=\text{CR}'\text{c}-\text{R}'\text{a}$ pour lequel $\text{R}'\text{a}$ représente hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxy-alcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylarninoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou 25 bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel $\text{R}'\text{b}$ et $\text{R}'\text{c}$ représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°_3 représente un radical $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Rd}$ pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées 30 ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°_3 représente un radical $-\text{CF}_2\text{-phényle}$ ou $-\text{CF}_2\text{-hétéroaryle}$ mono ou bicyclique ;
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le 35 cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels, et plus particulièrement ceux dans lesquels
 X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement $>\text{C}-\text{R}'_1$ à $>\text{C}-\text{R}'_5$,

R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

m est égal à 1 ;

5 Y représente un radical CH₂, CHOH, CHF, CHNH₂ ou C=O ;

R₂ représente un radical COOR, CH₂-COOR, CH₂-OH ou CH₂-CH₂-OH et

R₃ représente un radical alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoylène et R°₃ représente cycloalcoylthio, phénylthio, phénylalcoylthio, hétéroarylthio, hétéroarylalcoylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ou bien R₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle,

10 15 N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ;

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnées ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut,

20 sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le, cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

Parmi les composés de formule générale (I), l'invention a tout particulièrement pour objet l'une quelconque de ceux dont les noms suivent :

l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-

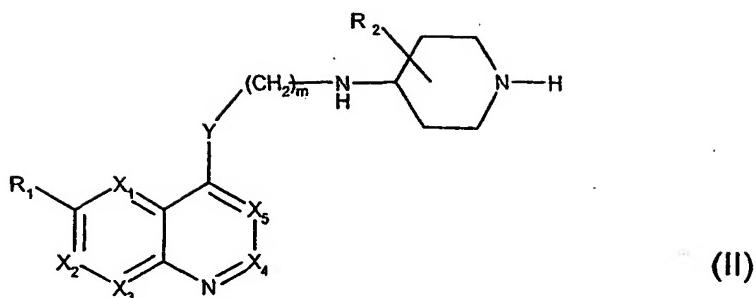
25 yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique ;

l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

L'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-éthylamino]-piperidine-4-carboxylique ;

30 sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R₃ sur le dérivé de quinoléine-4-substituée de formule générale :



5 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , Y , m sont définis comme précédemment, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R₃ sur l'azote hétérocyclique s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



10 dans laquelle R₃ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesulfonyle, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte, dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (par exemple un carbonate alcalin, tel que le carbonate de potassium) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. L'atome d'azote du cycle pipéridine du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles compatibles avec le reste de la molécule ou la réaction ; la protection s'effectuant par exemple par un radical protecteur choisi parmi les groupements benzyle, t.butoxycarbonyle et benzyloxycarbonyle, et cet atome d'azote est libéré préalablement à la condensation avec le dérivé de formule (IIa), notamment par hydrolyse acide.

De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de chlore, de brome ou d'iode.

Des conditions générales dans lesquelles peut être effectuée la condensation entre les dérivés de formules générales (II) et (IIIa) peuvent encore être trouvées dans la demande WO 02/40474. Lorsque R_3 est un radical $-alk-R^{\circ}_3$ dans lequel R°_3 est un groupement $-C\equiv C-Rd$, dans lequel Rd est tel que défini plus haut, on condense intermédiairement un halogénure d'alcynyle puis on condense le radical désiré sur l'alcyne ainsi obtenu.

Lorsque R₃ représente un radical -alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoyle et R°₃ représente un radical, phénylthio, hétéroarylthio ou, on peut également construire la chaîne en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, de

préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa), puis, le cas échéant, en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle, méthylsulfonylalcoyle ou p.tolylnesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure R^3H ou R^3H_2 .

La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne halogénoalcoyle ou p.toluènesulfonyle s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénéation ou de sulfonylation, notamment on fait agir un agent d'halogénéation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore (trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de p.toluènesulfonyle ou l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il peut être avantageux d'opérer en présence d'une base comme la pyridine ou la triéthylamine.

La réaction du dérivé aromatique R^3H ou R^3H_2 s'effectue avantageusement comme décrit précédemment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en présence d'iodure de potassium. On peut encore opérer dans un éther (tétrahydrofurane par exemple) dans des conditions de déshydratation en présence, par exemple, de diisopropylcarbodiimide et de triphénylphosphine.

Il est entendu que, si les radicaux R_3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes bien connues de l'homme du métier qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy protégé porté le cas échéant par R_2 peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertiobutyliques, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier.

Selon l'invention, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle peuvent être préparés par action d'un agent de réduction

approprié sur un dérivé pour lequel R₂ est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxy méthyl protégé. Une fonction cétone éventuellement présente doit alors être intermédiairement protégée.

Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels R₂ est 5 carboxyméthyle ou carboxyéthyle peuvent également être préparés à partir des dérivés pour lesquels R₂ est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle, par action sur celui-ci d'un agent d'halogénéation ou de tosylation, puis d'un agent de cyanuration et enfin d'un agent d'hydrolyse du nitrile.

Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels R₂ est – 10 CONH₂, -CH₂-CONH₂ ou

–CH₂-CH₂-CONH₂ peuvent être préparés à partir des acides ou esters correspondants par amidification par l'ammoniac.

Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels R₂ est –CH₂-NH₂, -(CH₂)₂-NH₂ ou -(CH₂)₃-NH₂ peuvent être préparés à partir des amides correspondants par réduction. 15

On peut effectuer la réduction du carboxy protégé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C. 20 On protège intermédiairement puis déprotège une fonction cétone éventuellement présente selon les méthodes classiques connues de l'homme du métier, notamment via un acétal, cyclique ou non.

La réduction du carboxy libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénéation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther. De préférence, une fonction cétone éventuellement présente est dans ce cas également intermédiairement protégée. 25

La transformation du radical hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle en un radical carboxyméthyle ou carboxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile. 30

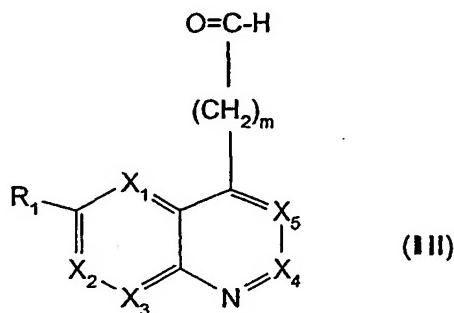
L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. 35

La réaction d'amidification par l'ammoniac est effectuée dans les conditions habituelles, connues de l'homme du métier. On opère de préférence au départ de l'acide, par exemple en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine ou d'hydroxybenzotriazole, au sein d'un éther, par exemple le tétrahydrofurane, d'un solvant chloré, par exemple de dichlorométhane, ou diméthylformamide.

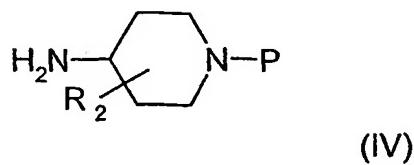
La réduction en amine est effectuée, de même, dans des conditions classiques, par exemple par action d'un hydrure tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium au sein d'un éther, par exemple le tétrahydrofurane, ou par action d'un borane en présence de diméthylsulfure.

La condensation de la chaîne R₃ sur l'azote de la pyridine ne nécessite en principe pas que l'azote de la chaîne soit protégé, compte tenu de l'encombrement stérique autour de cet azote. Le cas échéant, dans les cas exceptionnels où cela pourrait s'avérer nécessaire, un groupement protecteur classique des fonctions amines tel que ceux décrits dans l'ouvrage de T.W.Greene et P.G.M. Wuts cité plus haut peut être utilisé.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CH₂ et m est égal à 1 ou 2, s'effectue par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



25 dans laquelle R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont définis comme précédemment et m est égal à 1 ou 2, sur un dérivé de formule générale IV:



dans laquelle P est un groupement protecteur, R₂ en position 3 ou 4 est défini comme précédemment et R₂ représente un radical protégé si R₂ représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du cycle aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant les radicaux R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄,

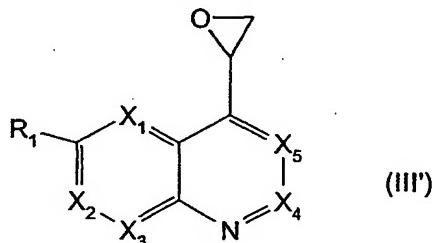
R' attendus, et le cas échéant élimination du ou des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

Comme indiqué plus haut, P peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction. Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituels dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

La réaction peut être effectuée en présence d'une base aminée telle que la triéthyamine, au sein d'un solvant halogéné tel que le chloroforme ou le dichloréthane puis d'un réducteur tel que le triacétoxyborohydure de sodium en présence d'acide acétique, en opérant à température ambiante.

Selon l'invention, les produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR, R étant un alcoyle, peuvent être préparés au départ des composés correspondants dans lesquels Y est CH₂, par action d'un halogénure d'alkyle, de préférence un iodure, sur l'anion en α de la quinoléine préparé par action d'une base forte, par exemple un tertbutylate alcalin. De telles réactions sont connues de l'homme du métier.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHOH et m = 1 s'effectue par condensation d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R1, X1, X2, X3, X4 et X5 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de formule générale (IV) telle que définie précédemment. On peut opérer en présence de lithium ou sodium perchlorate dans un solvant tel que le diméthylformamide, à chaud.

Les produits de formule générale (II) pour lesquels Y représente un groupe CHOH et m = 1 ou 2, peuvent encore être préparées par oxydation en milieu basique du dérivé correspondant pour lequel Y est un groupe CH₂. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre à 0 et 100°C.

Les produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe carbonyle et m = 1 ou 2 peuvent être préparés par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CHOH. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium, éventuellement dans une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre -20 et 20°C, ou bien par action de

chlorure d'oxalyle en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre -60 et 20°C par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979).

5 Les produits de formule générale (II) dans laquelle Y est un groupe CROH, R étant un alcoyle, peuvent être obtenus au départ des produits dans lesquels Y est un groupe carbonyle, par réaction d'un halogénure d'alkyl magnésium approprié, dans des conditions classiques connues de l'homme du métier. On opère par exemple par action de chlorure de méthyl magnésium dans un éther tel que le tétrahydrofurane.

10 Les produits de formule générale (II) dans laquelle Y est un groupe CHR, R étant un alcoyle, peuvent encore être obtenus au départ des produits dans lesquels Y est un groupe CROH, obtenus tel que décrit ci-dessus, par élimination de l'alcool par l'intermédiaire d'un xanthate. On fait réagir l'alcool avec une base forte, par exemple l'hydrure de sodium, puis on rajoute du sulfure de carbone et ensuite de l'iodure de méthyle. On chauffe ensuite le xanthate ainsi obtenu en présence d'hydrure de tributylétain.

15 Le dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CRNH₂ peut être préparé à partir du dérivé CROH correspondant que l'on transforme en son dérivé tosylé, sur lequel on fait agir de l'ammoniac. On opère dans un solvant inerte tel le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde et de préférence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une température comprise entre 20 et 100°C.

20 Le dérivé tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Y est CROH, par action du chlorure de tosyle dans la pyridine, à une température comprise entre -10 et 20°C.

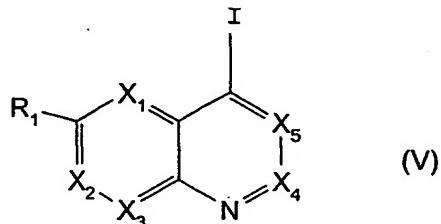
25 Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CRF ou CF₂ peuvent être préparés par fluoration respectivement à partir du dérivé pour lequel Y est un groupe CROH et de celui pour lequel Y est un groupe carbonyle. La réaction est mise en œuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor[®]), trifluorure de morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)]. La réaction de fluoration peut encore être effectuée au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2-trifluoro-1,1,2-éthyl)diéthylamine.

30 On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer sous atmosphère inerte.

12

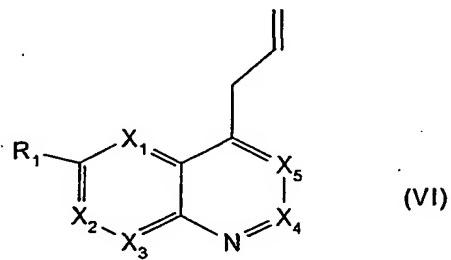
Les réactions ci-dessus destinées à intervenir au niveau de Y sur le produit de formule (II) sont conduites, le cas échéant, après protection des fonctions réactives de la pipéridine. Les groupements protecteurs utilisés sont notamment ceux évoqués plus haut.

Les produits de formule générale (III) dans laquelle $m = 1$ sont préparés au départ du 5 produit de formule :



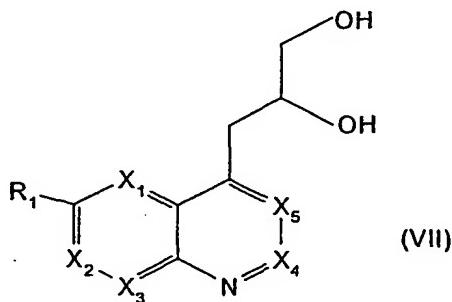
10

dans laquelle R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme précédemment, que l'on fait agir avec l'allyltributylétain en présence de tétrakistriphénylphosphine palladium et d'iodure de cuivre dans le diméthylfornamide à 60° , pour obtenir le produit allylé de formule :



15

que l'on oxyde par le téraoxyde d'osmium en présence de N-oxyde de N-méthylmorpholine, dans un mélange eau-acétone à température ambiante, pour obtenir le diol de formule :



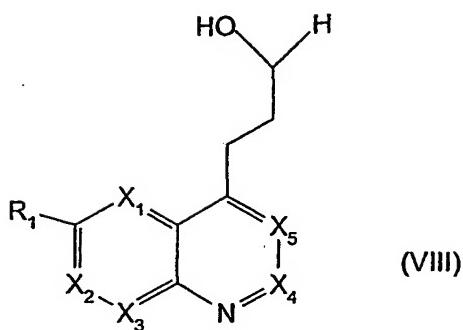
25

que l'on oxyde par le périodate de sodium dans un mélange tétrahydrofurane-eau à température ambiante.

Le produit de départ de formule générale (V) peut être obtenu comme décrit dans la demande de brevet WO 02/40474.

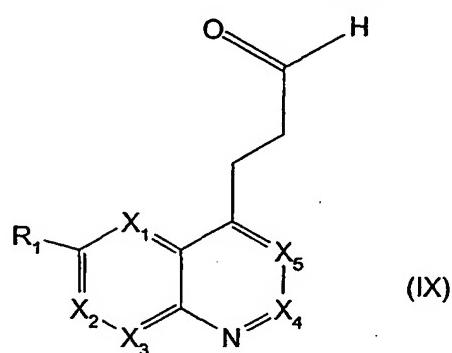
Le produit de formule générale (III) dans laquelle $m = 2$ peut être préparé au départ d'un produit de formule (VI) telle que défini ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'hydroboration par traitement au 9-borabicyclo[3.2.1]octane, suivie d'une oxydation à l'eau oxygénée, pour obtenir le produit de formule générale :

13



que l'on oxyde en l'aldéhyde correspondant de formule générale :

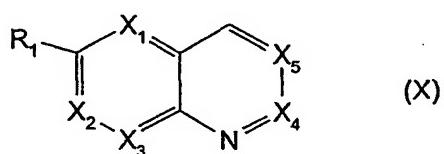
10



par exemple par la méthode dite de Swern évoquée plus haut. On peut encore utiliser la méthode dite de Dess-Martin, consistant à traiter l'alcool dans des conditions données par le périodinane (J.Org. Chem. 1983, p.48, 1.155-6).

Le produit de formule générale (III') peut être obtenu au départ du produit de formule générale :

25

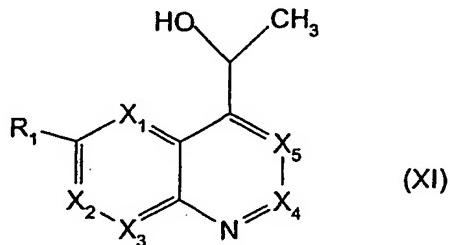


dans laquelle R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont définis comme précédemment, que l'on traite par une base forte, puis fait agir sur l'anion en position 4 ainsi obtenu

30

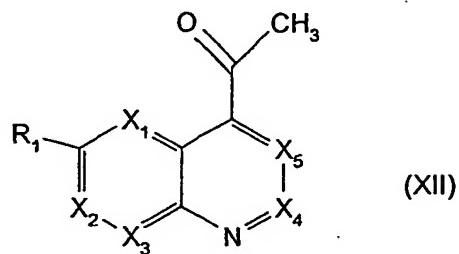
par l'acétaldéhyde pour obtenir l'alcool de formule générale

35



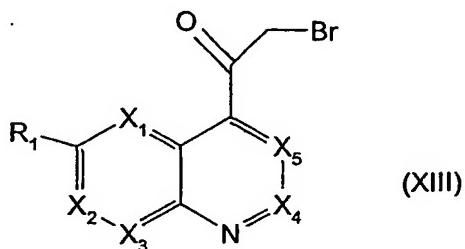
14

que l'on oxyde en la cétone correspondante de formule (XII)



que l'on traite par le brome en présence d'acide sulfurique concentré, pour obtenir le produit de formule générale :

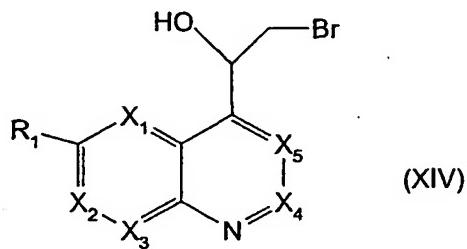
10



15

que l'on soumet à l'action d'un agent réducteur de la cétone pour obtenir le produit de formule de formule générale :

20



25 que l'on soumet à l'action d'une base pour obtenir le produit attendu.

La base forte est de préférence le butyllithium, le sec-butyllithium, ou le lithium diisopropylamidure, et on opère dans un solvant tel qu'un éther, le tétrahydrofurane par exemple, à une température comprise entre -78° et -40°. La condensation de ce dérivé lithié sur le DMF se fait dans le même solvant, à une température comprise entre -78°C et 0°C.

30 L'agent réducteur de la cétone peut notamment être l'hydrure de bore et on opère par exemple au sein du tétrahydrofurane.

La base utilisée ensuite est notamment un carbonate ou un hydroxyde alcalin et on opère par exemple dans un alcanol.

35 Le produit de formule générale (X) peut être préparé selon une méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

Des produits correspondant aux produits de formule générale (IV) telle que définie plus haut, dans lesquels les fonctions réactives sont libres ainsi que certains dans lesquels elles

sont protégées sont décrits et, pour certains commerciaux, notamment quand $R_2 = COOH$, $COOCH_3$, $CH_2CO_2CH_3$, $CONH_2$, CH_2OH .

Parmi les références de la littérature, on peut citer les demandes, WO 9907696, EP 326916, EP 242789, JP 63130594 A2 et JP 62030776 A2, ainsi que les références 5 Synthetic Comm. (1995), 25(9), 1295-1302.

Les produits de formule (IV) non décrits peuvent en général être obtenus par des méthodes décrites dans ces références ou, au départ des produits décrits, par des méthodes connues de l'homme du métier.

10 Les produits intermédiaires de formule générale (II) pour lesquels les fonctions réactives sont protégées ou libres, obtenus lors de la mise en œuvre du procédé de l'invention sont nouveaux et, à ce titre, font partie de l'invention.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des 15 formes énantiomères ou diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti, lesquelles entrent bien entendu dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparées selon les méthodes habituelles, connues de l'homme du métier, notamment par chromatographie chirale ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). Ceci est illustré ci-après dans la partie expérimentale.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

20 Les dérivés de formule générale (I) peuvent être le cas échéant transformés en sels d'addition avec les acides ou avec les bases, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels avec les acides ou les bases entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (par exemple les chlorhydrates, 25 bromhydrates, sulfates, nitrates ou phosphates) ou avec les acides organiques (par exemple les succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates) ou avec des dérivés de substitution de ces acides.

Les dérivés de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés 30 en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est 35 séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium,

calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanol-amine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

5 Les dérivés de formule générale (I) selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement actifs.

L'étude ci-après le démontre.

10 a) Activité in vitro

La méthode des dilutions en milieu agar en accord avec les recommandations NCCLS est utilisée pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en mg/l.

Les activités des composés des exemples 1 à 8 sont regroupées dans le tableau suivant :

15

Gram-positif cMI mg/l à 24 heures	
S. aureus IP8203 sensible	0,25 - 1
S. aureus AS 5155 methicilline resistant	0,50 - 2
S. pneumoniae 6254-01 MLS _B resistant	0,50 - 1
E. faecalis ATCC S343211 vancomycine resistant	0,25 - 1
Gram-négatif cMI mg/l à 48 heures	
M. catarrhalis IPA151 sensible	0,25 - 4
H. influenzae 87169 sensible	4*

* ex. 2, 3 et 4

In vitro, les composés de l'invention se sont donc montrés tout à fait remarquables sur à la fois des germes gram positifs et des germes gram négatifs.

20

b) Les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité, la plupart des produits n'ayant pas manifesté de toxicité à la dose de 50 mg/kg (DC50) aussi bien par voie sous-cutanée que par voie orale chez la souris (2 administrations/jour).

25 Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par des bactéries à gram -positif et notamment dans celles à staphylococcus, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons,

érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires, ainsi que dans celles à streptocoques ou enterocoques.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses provoquées par des bactéries à gram-négatif telles que
5 *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus
10 haut.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinoléine-4-substituée selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

15 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels
20 que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs
25 contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

35 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinoléine-4-substituée selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne.

15 Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. A titre indicatif, les doses peuvent être comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

20 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention.

a) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique 1 g
 - Glucose qsp 2,5%
 - hydroxyde de sodium qsp pH=4-4,5
 - eau ppi qsp 20 ml

b) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique 0,5 g
 - glucose qsp 5%
 - hydroxyde de sodium qsp pH=4-4,5
 - eau ppi qsp 50 ml

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère A de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.160 g (0.284 mmole) du diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 4 cm³ de dioxane 1-4 est ajouté 0.852 cm³ (0.852 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 60 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 0.900 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm³ d'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide obtenu est séché sous pression réduite pour donner 0.134 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc fondant à 139°C.
[α]D20 + 10,6 +/- 0,7 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

Spectre de MS : DCI m/z=535 MH+ (pic de base)

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, à une température de 373 K, δ en ppm) : de 1,80 à 1,95 (mt : 2H) ; 2,32 (mt : 1H) ; 2,42 (dd largé, J = 12 et 3 Hz : 1H) ; 2,72 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,90 (mt : 2H) ; 3,11 (mt : 2H) ; 3,20 (mt : 2H) ; 3,28 (dd très large, J = 12 et 5 Hz : 1H) ; 3,47 (dd, J = 12 et 10 Hz : 1H) ; 3,93 (s : 3H) ; 5,66 (dd, J = 10 et 4 Hz : 1H) ; 7,02 (mt : 1H) ; 7,18 (t dédoublé : J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,25 (ddd, J = 9 – 5,5 et 3 Hz : 1H) ; 7,38 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,63 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Le diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.340 g (83 % de pureté, 0.659 mmole) de dichlorhydrate du diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 7 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.184 g (0.725 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromo-ethylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzene, puis 0.459 cm³ (3.30 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel trouble est agité 3 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate

d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 75 cm³ d'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant l'attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.162 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse incolore.

Spectre de MS (IC) m/z 564 (M+H)+

Le 2-(2-bromoéthylsulfanyl)-(1,4-difluoro)-benzène peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

Exemple 2

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère B de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.146 g (0.260 mmole) du diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 4 cm³ de dioxanne 1-4 est ajouté 0.78 cm³ (0.78 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 75 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, agité 18 heure, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 0.80 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide obtenu est séché pendant 2 heures au dessicateur sous vide (20 mbar) pour donner 0.104 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc fondant à 138°C.

[α]D20 + 6,5 +/- 0,5 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

Spectre de MS : EI m/z=376 [C19H23FN3O4]+; m/z=329 C15H19F2N2O2S]+.(pic de base); m/z=207 [C11H10NO2F]+. DCI m/z=536 MH+ pic de base

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,83 (mt : 1H) ; de 1,85 à 2,00 (mt : 1H) ; 2,35 (mt : 1H) ; 2,43 (dd, J = 12 et 3 Hz : 1H) ; 2,72 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 2,85 à 2,95 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,25 (mt : 4H) ; 3,26 (dd large, J = 12 et 5 Hz : 1H) ; 3,44 (dd, J = 12 et 8,5 Hz : 1H) ; 3,95 (s : 3H) ; 5,62 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H) ; 7,05 (mt : 1H) ; 7,21 (t dédouble, t dédouble,

21

$J = 9$ et $4,5$ Hz : 1H) ; 7,29 (ddd, $J = 9 - 5,5$ et 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,90 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,98 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,65 (d, $J = 2$ Hz : 1H).

Le diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.51 g (66 % de pureté, 0.726 mmole) de dichlorhydrate du diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 8 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.202 g (0.799 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromo-ethylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzene, puis 0.504 cm³ (3.63 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel trouble est agité 3 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.169 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse incolore.

Spectre de MS (IC) m/z 564 (M+H)⁺

Exemple 3

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère C de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.245 g (0.435 mmole) du diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 6 cm³ de dioxane 1-4, est ajouté 1.30 cm³ (1.30 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 120 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 1.25 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées

sous pression réduite (2 kPa). Le solide obtenu est séché pendant 2 heures sous vide (20 mbar) pour donner 0.173 g de produit attendu sous forme d'un solide orange fondant à 107,7°C.

[α]D20 – 5,7 +/- 0,5 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

5 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm). On observe un mélange de 2 diastéréoisomères dans les proportions 90/10.

* 1,56 (mt : 1H) ; 1,72 (d très large, J = 12 Hz : 1H) ; de 1,85 à 2,30 (mt : 2H) ; de 2,45 à 2,85 (mt : 4H) ; 2,98 (dd, J = 12 et 4 Hz : 1H) ; 3,11 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 3,20 à 3,50 (mt : 3H) ; 3,91 et 3,93 (2s : 3H en totalité) ; 5,54 (mt : 1H) ; 6,14 (mf: 1H) ; 7,07 (mt : 1H) ; de 10, 10 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,40 et 7,41 (2 dd, J = 9 et 3 Hz : 1H en totalité) ; 7,89 et 7,94 (2 d, J = 3 Hz : 1H en totalité) ; 7,96 et 7,98 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,70 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; de 10,70 à 9,10 (mf très étalé : 1H).

15 Le diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.46 g (0.855 mmole) de trichlorhydrate du diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 8 cm³ de 20 diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.238 g (0.94 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromo-ethylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzene, puis 0.596 cm³ (4.27 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 5 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. 25 Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les 30 fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.248 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse incolore.

Spectre de MS (IC) m/z 564 (M+H)+

Exemple 4

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère D de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

5 A une solution de 0.240 g (0.426 mmole) du diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 6 cm³ de dioxane 1-4 est ajouté 1.28 cm³ (1.28 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 195 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 1.25 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide blanc obtenu est séché pendant 2 heures sous pression réduite (20 mbar) pour donner 0.224 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 117°C.

[α]D20 - 7,6 +/- 0,6 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

Spectre de masse : EI m/z=376 [C19H23FN3O4]+ ; m/z=329[C15H19F2N2O2S]+.(pic de base) ; m/z=207 C11H10NO2F]+.

DCI m/z=536 MH+

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, à une température de 373 K, δ en ppm) : de 1,70 à 1,95 (mt : 2H) ; 2,36 (mt : 1H) ; 2,44 (dd, J = 12 et 4 Hz : 1H) ; 2,73 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 2,80 à 2,95 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,25 (mt : 4H) ; 3,28 (dd large, J = 12 et 4 Hz : 1H) ; 3,46 (dd, J = 13 et 9 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 5,64 (dd, J = 9 et 4 Hz : 1H) ; 7,05 (mt : 1H) ; 7,21 (t dédoublé : J = 9 et 5 Hz : 1H) ; 7,28 (ddd, J = 9 – 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,65 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Le diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.46 g (0.92 mmole) de trichlorhydrate du diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méhoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 8 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.255 g (1.01 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromo-ethylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzene, puis 0.640 cm³

(4.60 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.240 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 564 (M+H)+

Exemple 5

Sel de sodium de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère A de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.268 g (0.50 mmole) du diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) d'éthyle dans 7 cm³ de dioxane 1-4 est ajouté 1.51 cm³ (1.51 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 195 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 1.50 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide blanc obtenu est séché pendant 2 heures sous pression réduite pour donner 0.185 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 118°C.

[α]D20 – 8,1 +/- 0,5 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

Spectre de MS : EI m/z=376 [C19H23FN3O4]+ ;

m/z=299 [C13H19N2O2S2]+. (pic de base) ;

m/z=207 [C11H10NO2F]+. ; m/z=115 [C4H3S2]+.

DCI m/z=506 MH+

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, à une température de 353 K, δ en ppm) : 1,75 (mt : 1H) ; de 1,90 à 2,00 (mt :

1H) ; 2,29 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 2,34 (dd, J = 12 et 3 Hz : 1H) ; 2,67 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,80 (mt : 1H) ; 2,84 (mt : 1H) ; 2,94 (mt : 2H) ; 3,15 (mt : 2H) ; 3,21 (dd large, J = 12 et 3 Hz : 1H) ; 3,41 (dd, J = 12 et 9 Hz : 1H) ; 3,93 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; 5,59 (dd, J = 8,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,03 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,55 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,65 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Le diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.46 g (0.92 mmole) de trichlorhydrate du diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 8 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.225 g (1.01 mmole, 10 1.1 équivalent) de 2-(2-bromoéthylsulfanyl)-2-thiophène, puis 0.640 cm³ (4.60 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées 15 sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression 20 réduite (2 kPa) pour donner 0.268 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 534 (M+H)+

Le 2-(2-bromoéthylsulfanyl)thiophène peut être préparé selon SADYKHOV, K.I ; ALIEV, S.M et SEIDOV, M.M. Khim.Geterotsikl.Soedin, 3, 344-5 (1975)

Le trichlorhydrate du diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.959 g (1.95 mmoles) du diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butylloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 10 cm³ de dioxane 1-4 sont ajoutés 6.82 cm³ (27.40 mmoles, 14 équivalents) d'une solution d'acide 35

chlorhydrique 4 molaire dans le dioxane 1-4, 2 cm³ d'éthanol, et la suspension jaune est agitée 6 jours à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite (2 kPa), et le solide ainsi obtenu est lavé par 30 cm³ d'éther éthylique puis séché 2 heures sous pression réduite. On obtient 0.93 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune.

5 Spectre de MS (IC) m/z 392 (M+H)+

Exemple 6

10 Acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère B de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.292 g (0.55 mmole) du diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 7 cm³ de dioxane 1-4 est ajouté 1.64 cm³ (1.64 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 90 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 1.65 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les 15 phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide blanc obtenu est séché sous pression réduite pour donner 0.082 g de produit attendu sous forme d'un solide rose fondant à 186,7°C.

20 Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO à 6, δ en ppm). On observe un mélange de 2 diastéréoisomères dans les proportions 90/10.

* 1,54 (mt : 1H) ; 1,73 (d très large, J = 12 Hz : 1 H) ; de 2,00 à 2,25 (mt : 2H) ; de 2,30 à 3,60 (mts : 10H en totalité) ; 3,92 et 3,95 (2s : 3H en totalité) ; 5,55 (mt : 1H) ; 6,15 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,21 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,41 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,63 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,72 (s large : 1H) ; de 9,20 à 10,00 (mf étalé : 1H).

30 Le diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.46 g (0.855 mmole) de trichlorhydrate du diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 8 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.210 g (0.94 mmole,

1.1 équivalent) de 2-(2-bromoéthylsulfanyl)-2-thiophène, puis 0.596 cm^3 (4.27 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 6 jours à une température voisine de 20°C , puis 100 cm^3 d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm^3 de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de $10 \text{ cm}^3/\text{min}$. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.304 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Le trichlorhydrate du diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) de départ peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.84 g (1.71 mmoles) du diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 9 cm^3 de dioxane 1-4 sont ajoutés 2.99 cm^3 (1 1.96 mmoles, 7 équivalents) d'une solution d'acide chlorhydrique 4 molaire dans le dioxane 1-4, et la suspension jaune est agitée à une température voisine de 20°C . Au bout de 17 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa), et le solide ainsi obtenu est séché sous pression. On obtient 0.93 g du trichlorhydrate attendu sous forme d'un solide jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Exemple 7

Acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère C de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.17 g (0.318 mmole) du diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 4 cm^3 de dioxane 1-4 est ajouté 0.955 cm^3 (0.955 mmole, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 90 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C , puis

concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 0.965 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide blanc obtenu est séché sous pression réduite pour donner 0.154 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc fondant à 139°C.

[α]D₂₀ + 20,6 +/- 0,7 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

Spectre de MS : EI m/z=376 [C₁₉H₂₃FN₃O₄]⁺; m/z=299 [C₁₃H₁₉N₂O₂S₂]⁺; m/z=207 [C₁₁H₁₀NO₂F]⁺.(pic de base); m/z=115 [C₄H₃S₂]⁺.

DCI m/z=506 MH⁺ (pic de base)

- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 333 K, δ en ppm) : 1,57 (mt : 1H) ; 1,75 (d très large, J = 12 Hz : 1H) ; 2,16 (mt : 2H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,68 (mt : 1H) ; de 2,80 à 3,40 (mt : 7H) ; 3,93 (s : 3H) ; 5,52 (dd, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; de 5,80 à 6,10 (mf étalé : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 3 Hz : 1H) ; 7,19 (dd, J = 3 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,59 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,67 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Le diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

- A une solution contenant 0.51 g (66 % de pureté, 0.726 mmole) du dichlorhydrate du diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituants en position 3 et 4) dans 8 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.178 g (0.798 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromoéthylsulfanyl)-2-thiophène, puis 0.500 cm³ (3.63 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.179 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse incolore.

- 5 Spectre de MS (IC) m/z 534 (M+H)⁺

Le dichlorhydrate du diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.714 g (1.453 mmoles) du diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 7 cm³ de dioxane 1-4 sont ajoutés 2.36 cm³ (9.444 mmoles, 6.5 équivalents) d'une solution d'acide chlorhydrique 4 molaire dans le dioxane 1-4, et la suspension jaune est agitée à une température voisine de 20°C. Au bout de 18 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa), le résidu est repris dans 10 cm³ d'éther éthylique, concentré sous pression réduite (2 kPa), et cette opération est répétée 2 fois. On obtient 1.02 g de produit attendu sous forme d'une poudre jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 392 (M+H)+

15 Exemple 8

Acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (diastéréoisomère D de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) :

A une solution de 0.187 g (0.35 mmole) du diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 4 cm³ de dioxane 1-4 est ajouté 1.05 cm³ (1.05 mmoles, 3 équivalents) d'une solution aqueuse 1 molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 90 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'eau et 1.1 cm³ d'une solution aqueuse 1 molaire d'acide chlorhydrique, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le solide blanc obtenu est séché sous pression réduite pour donner 0.120 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc fondant à 146°C.

[α]D20 + 5,4 +/- 0,6 (c = 0,5 dans le dichlorométhane, 589 nm)

Spectre de MS : DCI m/z=506 MH+ (pic de base)

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO d6, à une température de 373 K, δ en ppm) :

1,59 (mt : 1H) ; 1,70 (mt : 1H) ; 2,20 (ddd, J = 12 - 10 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,29 (dd, J = 12 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,59 (t, J = 7Hz : 2H) ; 2,64 (mt : 2H) ; de 2,90 à 3,10 (mt : 3H) ; 2,94 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,27 (dd, J = 12 et 8 Hz : 1H) ; 3,95 (s : 3H) ; 5,52 (dd, J = 8 et 4,5 Hz : 1H) ; de 5,55 à 5,90 (mf très étalé : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 3 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 3 et 1 Hz : 1H) ; 7,39

(dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,57 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; de 7,90 à 7,80 (mt : 2H) ; 8,65 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Le diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.34 g (0.659 mmole) de trichlorhydrate du diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 7 cm³ de diméthylformamide, sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 0.162 g (0.725 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromoéthylsulfanyl)-2-thiophène, puis 0.459 cm³ (3.3 mmoles, 5 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à une température voisine de 20°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés, ainsi que 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie silice, en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.194 g de produit attendu sous forme d'une huile incolore.

Spectre de MS (IC) m/z 534 (M+H)⁺

Le trichlorhydrate du diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique de départ peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.593 g (1.206 mmoles) du diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) dans 10 cm³ de dioxane 1-4 sont ajoutés 1.96 cm³ (7.84 mmoles, 6.5 équivalents) d'une solution d'acide chlorhydrique 4 molaire dans le dioxane 1-4, et la suspension jaune est agitée à une température voisine de 20°C. Au bout de 18 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa), le résidu est repris dans 10 cm³ d'éther éthylique, concentré sous pression réduite (2 kPa), et cette opération est répétée 2 fois. On obtient 0.67 g du trichlorhydrate de produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Spectre de MS (IC) m/z 392 (M+H)⁺

Le diastéréoisomère A de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) et le diastéréoisomère B de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) peuvent être préparés de la manière suivante :

A une solution contenant 2.02 g (7.42 mmoles) de l'énanthiomère A de l'ester éthylique de l'acide (1-tert-butyloxycarbonyl-4-amino-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) et 1.71 g (7.8 mmoles, 1.05 équivalents) de (2RS)-3-Fluoro-6-méthoxy-4-oxiranyl-quinoléine dans 40 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 1.58 g (14.83 mmoles, 2 équivalents) de perchlorate de lithium, et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 95°C. Au bout de 48 heures, le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis sont ajoutés 40 cm³ d'eau et 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 20 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice, en utilisant du dichlorométhane, puis un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 25 cm³/min. Les fractions contenant le mélange attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 1.93 g d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères A et B attendus sous forme d'une laque jaune pâle. Ce mélange est séparé sur une colonne chirale avec une phase mobile composée de 75 % d'heptane, 25 % d'éthanol et 0,1 % de triéthylamine, à un débit de 120 cm³/min, sur une colonne de 8 cm de diamètre et de 35 cm de longueur. La détection est faite par UV à 280 nm. On obtient 959 mg du diastéréoisomère A attendu sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de MS : EI m/z=492 MH⁺ ; m/z=491 M⁺ ; m/z=390 [M - BOC]⁺ ; m/z=285 [C₁₄H₂₅N₂O₄]⁺ ; m/z=229 [285 - C₄H₈]⁺ ; m/z=207 [C₁₁H₁₀NO₂F]⁺.(pic de base) ; m/z=57 [C₄H₉]⁺

On obtient par ailleurs 840 mg du diastéréoisomère B attendu sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de MS : EI m/z=492 MH⁺ ; m/z=491 M⁺ ; m/z=390 [M - BOC]⁺ ; m/z=285 [C₁₄H₂₅N₂O₄]⁺ ; m/z=229 [285 - C₄H₈]⁺ ; m/z=207 [C₁₁H₁₀NO₂F]⁺.(pic de base) ; m/z=57 [C₄H₉]⁺

DCI m/z=492 MH+ (pic de base)

Le diastéréoisomère C de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) et le diastéréoisomère D de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) peuvent être préparés de la manière suivante :

A une solution contenant 1.72 g (6.32 mmoles) de l'énanthiomère B de l'ester éthylique de l'acide (1-tert-butyloxycarbonyl-4-amino-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) et

1.52 g (6.95 mmoles, 1.05 équivalents) de (2RS)-3-Fluoro-6-méthoxy-4-oxiranyl-quinoléine dans 35 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, sous atmosphère inerte,

1.35 g (12.64 mmoles, 2 équivalents) de perchlorate de lithium, et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 95°C. Au bout de 48 heures, le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis sont ajoutés 40 cm³ d'eau et 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 20 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice, en utilisant du dichlorométhane, puis un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume) comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 25 cm³/min. Les fractions contenant le mélange attendus sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 1.27 g d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères C et D attendus sous forme d'une laque jaune pâle. Ce mélange est séparé sur une colonne chirale avec une phase mobile composée de 90 % d'heptane, 5 % de propanol-2, 5 % de méthanol et 0,1 % de triéthylamine, à un débit de 130 cm³/min, sur une colonne de 8 cm de diamètre et de 35 cm de longueur. La détection est faite par UV à 280 nm. On obtient 593 mg de diastéréoisomère C attendu sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de MS : EI m/z=492 MH+ ; m/z=491 M+ ; m/z=390 [M - BOC]+ ; m/z=285 [C14H25N2O4]+ ; m/z=229 [285 - C4H8]+ ; m/z=207 [C11H10NO2F]+.(pic de base) ; m/z=57 [C4H9]+

On obtient par ailleurs 714 mg de diastéréoisomère D attendu sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de MS : EI m/z=491 M+. ; m/z=390 [M – BOC]+ ; m/z=285 [C₁₄H₂₅N₂O₄]+. ; m/z=229 [285 – C₄H₈]+. ; m/z=207 [C₁₁H₁₀NO₂F]+.(pic de base) ; m/z=57 [C₄H₉]+

Les énantiomères A et B de l'ester éthylique de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-amino-pipéridine-3-carboxylique (de configuration absolue non déterminée, mais de configuration relative cis pour les substituant en position 3 et 4) peuvent par exemple être préparés comme décrit dans la demande de brevet WO 01/07433.

La (2RS)-3-Fluoro-6-méthoxy-4-oxiranyl-quinoléine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution contenant 0.125 g (0.416 mmole) de (1RS) 2-bromo-1-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-éthanol dans 1 cm³ de méthanol sont ajoutés 0.06 g (0.46 mmole, 1.1 équivalents) de carbonate de potassium. La suspension est agitée 90 minutes à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est filtré, le solide est lavé méthanol et le filtrat est concentré sous pression réduite (2 kPa) pour donner un solide jaune. Ce solide est solubilisé dans 5 cm³ de dichlorométhane et purifié par chromatographie sur silice, avec du dichlorométhane comme éluant, sous une pression de 0,1 Mpa et à un débit de 5 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.078 g de (2RS)-3-Fluoro-6-méthoxy-4-oxiranyl-quinoléine sous forme d'un solide blanc fondant à 95°C.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,14 (ddd, J = 5 – 3 et 1 Hz : 1H) ; 3,38 (t, J = 5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 4,49 (t dédoublé, J = 3 et 1 Hz : 1H) ; 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,57 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,01 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,76 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Spectre de masse : EI m/z=219 (M+) pic de base; m/z=188 [M – OCH₃]+; m/z=176 [M – C₂H₃O]+; m/z=160 [188 – CO]+

Le (1RS)-2-bromo-1-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-éthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 1.12 g (3.75 mmoles) de 2-bromo-1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanone dans 35 cm³ de toluène sont ajoutés à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte 8.97 cm³ (8.97 mmoles, 2.4 équivalents) d'une solution 1 molaire de BH₃ dans le tétrahydrofurane. La solution est agitée 2 h 15 mn, puis 3.79 cm³ (25.12 mmoles, 6.7 équivalents) de N,N,N',N'-tetraméthyléthylénédiamine sont ajoutés et la solution est agitée 1 heure à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est alors filtré. Le filtre est rincé par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est ensuite repris l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est solubilisé dans 5 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice, avec du dichlorométhane comme éluant, sous une pression de 0,1 Mpa et à un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite pour

donner 0.65 g de (1RS)-2-bromo-1-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-éthanol sous forme d'un solide jaune.

Spectre de masse : EI m/z=299 (M+); m/z=206 [M - CH₂Br]⁺ pic de base

La 2-bromo-1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

Une solution contenant 3.85 g (17.56 mmoles) de 1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanone dans 20 cm³ d'acide sulfurique concentré est refroidie à -5°C, puis 0.9 cm³ (17.56 mmoles, 1 équivalent) de brome sont ajoutés goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 40 minutes à 0°C, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice, avec du dichlorométhane comme éluant, sous 0.9 bar de pression. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 1.94 g de 2-bromo-1-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-éthanone sous forme d'un solide jaune.

Spectre de masse : EI m/z=297 (M+); m/z=204 [M - CH₂Br]⁺ pic de base

La 1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

A une solution refroidie à -65°C et sous atmosphère inerte contenant 13.9 cm³ (0.139 mmole, 4.4 équivalents) de chlorure d'oxalyle dans 70 cm³ de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte une solution contenant 19.8 cm³ (0.278 mmoles, 8.8 équivalents) de sulfoxide de diméthyle dans 35 cm³ de dichlorométhane, à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel n'excède pas -65°C. A cette solution est ensuite ajoutée une solution contenant 7 g (31.6 moles) de 1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanol dans 70 cm³ de dichlorométhane, tout en maintenant la température interne en dessous de -60°C. La solution est agitée 20 minutes puis une solution contenant 88.2 cm³ (0.633 mmoles, 20 équivalents) de triéthylamine dans 50 cm³ de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte, à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel n'excède pas -65°C. La solution est agitée 1 heure à -65°C, puis ramenée à une température voisine de 20°C en 1 heure. 300 cm³ d'eau et 150 cm³ de dichlorométhane sont alors ajoutés, la phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau salée. La phase organique est séchée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est solubilisé dans 50 cm³ de dichlorométhane et cette solution est filtrée sur silice, en éluant avec 1 litre d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (9/1 en volume), puis avec 1.5 litre d'un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volume), puis avec 500 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (97/3 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont

réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 6.23 g de 1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanone sous forme d'une huile brune.

Spectre de masse : EI m/z=219 (M+.) ; m/z=204 [M - CH₃]⁺ pic de base ; m/z=176 [204 - CO]⁺

5 Le (1RS)-1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à -5°C et sous atmosphère inerte contenant 1.18 cm³ (8.46 mmoles, 1.5 équivalent) de diisopropylamine dans 10 cm³ de tetrahydrofurane, sont ajoutés 5.30 cm³ (8.46 mmoles, 1.5 équivalent) d'une solution 1.6 molaire dans l'hexane de n-butyl lithium. La solution est agitée 30 minutes à -10°C, puis refroidie à -78°C. A cette solution est ajoutée goutte à goutte une solution contenant 1 g (5.64 mmoles) de 3-fluoro-6-méthoxy quinoléine dans 10 cm³ de tetrahydrofurane, à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas -65°C. La suspension jaune résultante est agitée 4 heures à -75°C avant d'être traitée goutte à goutte par une solution contenant 0.57 cm³ (10.16 mmoles, 1.8 équivalents) d'acétaldéhyde dans 10 cm³ de tetrahydrofurane, à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas -65°C. L'agitation est poursuivie 30 minutes, puis sont ajoutés 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La suspension est ramenée à une température voisine de 20°C, puis sont ajoutés 70 cm³ d'eau et 75 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, puis purifié par chromatographie sur silice, en utilisant du dichlorométhane comme éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 1.04 g de (1RS)-1-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthanol sous forme d'une meringue jaune.

Spectre de masse : EI m/z=221 (M+.) pic de base ; m/z=206 [M - CH₃]⁺ ; m/z=178 [206 - CO]⁺

La 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 2002/40474.

Exemple 9

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique :

35 0.093 g (0.142 mmole) du trichlorhydrate de l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique sont mis en solution dans 1,8 cm³ de diméthylformamide, puis 0.099 cm³ (0.71 mmole, 5 équivalents) de NEt₃ et 0.0395 g (0.156 mmole, 1.1 équivalent) de 2-(2-bromo-éthylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzène

sont ajoutés, et le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C. Au bout de 6 jours, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner 0.153 g d'un solide brun qui est purifié par HPLC avec utilisation successive de deux colonnes et un éluant une colonne était régénérée par un mélange 95/5 (v/v) eau/acetonitrile contenant 0.07 % TFA (v/v) pendant que l'autre sert à séparer le mélange contenant l'attendu. Les colonnes sont éluées par un gradient linéaire d'acetonitrile contenant 0.07 % (v/v) TFA dans l'eau contenant 0.07 % (v/v) TFA, de 5 à 95% (v/v) en 9 min à une vitesse de 10 ml/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2kPa) pour donner un solide qui est repris dans 3 ml de dichlorométhane additionnés de 5 gouttes de méthanol. On concentre à sec sous pression réduite (2kPa) et obtient 0.013 g d'acide 1-[2-(2,5-disfluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique sous forme d'un solide ambré.

Spectre de masse : ES m/z = 536 (M+H)+

Le trichlorhydrate de l'acide 4-[2-(3-fuoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

0.066 g (0.142 mmole) de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique sont mis en suspension dans 6 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane 1-4, et la suspension jaune est agitée à une température voisine de 20°C. Au bout de 17 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2kPa) pour donner 0.093 g de produit attendu sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Spectre de masse : DCI m/z=364 (MH+)

L'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

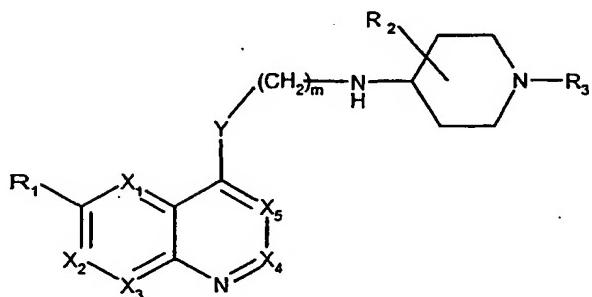
A une solution contenant 0.691 g (2.83 mmoles) d'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-amino-piperidine-4-carboxylique préparé par exemple par le procédé décrit dans la demande de brevet WO 01/07433 et 0.620 g (2.83 mmoles, 1 équivalent) de (2RS)-3-fluoro-6-méthoxy-4-oxiranyl-quinoléine (préparé comme décrit plus haut) dans 24 cm³ de diméthylformamide sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 0.9 g (8.48 mmoles, 3 équivalents) de perchlorate de lithium et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 95°C. Au bout de 72 heures, le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis sont ajoutés 150 cm³ d'eau et 75 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées puis concentrées sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane/méthanol (98/2 en volume), puis purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volume), puis un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volume) comme

éluant, sous 0.9 bar de pression, avec un débit de 10 cm³/min. Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (2 kPa) pour donner 0.066 g de l'acide 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique sous forme d'une meringue crème
5 utilisée telle quelle (pure à 70 %).

Spectre de masse : DCI m/z=464 (MH⁺)

REVENDICATIONS

1. Un dérivé de quinoléine-4-substituée, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale I :



5

dans laquelle :

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, nitro, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme précédemment,

ou représentent phénoxy, hétérocyclxyloxy, benzyloxy, hétérocyclméthyoxy, ou bien R₁ peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure -C_{m'}F_{2m'+1}, -SC_{m'}F_{2m'+1} ou -OC_{m'}F_{2m'+1} pour lesquels m' est un entier de 1 à 6 ou bien R'₅ peut également représenter trifluoracétyle,

m est égal à 1 ou 2 ;

Y représente un groupe CHR, C=O, CROH, CRNH₂, CRF ou CF₂, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C₁₋₆) ;

R₂ est en position 3 ou 4 et représente un radical -CO₂R, -CH₂CO₂R, -CH₂-CH₂CO₂R, -CONH₂, -CH₂-CONH₂, -CH₂-CH₂-CONH₂, -CH₂OH, -CH₂-CH₂OH, -CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH₂ ou -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, R étant tel que défini plus haut ;

R₃ représente un radical alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoyle et R°₃ représente cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, héteroarylthio, héteroarylsulfinyle, héteroarylsulfonyle, héteroarylalcoylthio, héteroarylalcoylsulfinyle, héteroarylalcoylsulfonyle, (les parties héteroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente héteroaryle ou héteroarylalcoyle dont la partie héteroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonyl-alcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, héteroaryloxyalcoyle, héteroarylthioalcoyle, héteroarylsulfinylalcoyle, hétero-arylsulfonylalcoyle, héteroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, héteroarylthio, héteroarylsulfinyle, héteroarylsulfonyle, (les parties héteroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, héteroaryle mono ou bicyclique, héteroarylalcoyle, héteroaryloxyalcoyle, héteroarylthioalcoyle, héteroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties héteroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-héteroaryle mono ou bicyclique,

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou héteroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcylthioalcoyle, alcylsulfinylalcoyle, alcylsulfonylalcoyle ;

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

2. Un dérivé de formule générale (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont tels que définis à la revendication 1,

5 R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

m est égal à 1 ;

Y représente un radical CH₂, CHOH, CHF, CHNH₂ ou C=O ;

10 R₂ est tel que défini à la revendication 1, et

R₃ représente un radical alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoylène et R°₃ représente cycloalcoylthio, phénylthio, phénylalcoylthio, hétéroarylthio, hétéroarylalcoylthio, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl-N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°₃ représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétéroaryle mono ou bicyclique ;

25 étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

30

3. Un dérivé de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅,

35 R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

m est égal à 1 ;

Y représente un radical CH₂, CHOH, CHF, CHNH₂ ou C=O ;

R₂ représente un radical COOR, CH₂-COOR, CH₂-OH ou CH₂-CH₂-OH ;

R₃ représente un radical alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoylène et R°₃ représente cycloalcoylthio, phénylthio, phénylalcoylthio, hétéroarylthio, hétéroarylalcoylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ou bien R°₃ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente, phénylthioalcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°₃ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ;

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnées ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

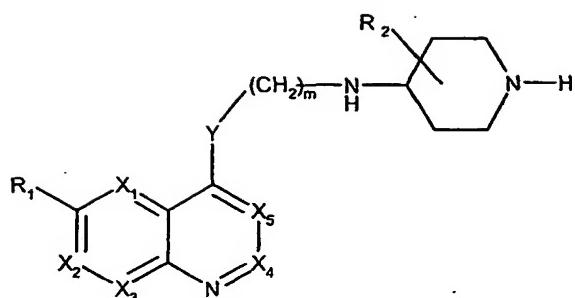
20 4. L'un quelconque des dérivés de formule générale (I) selon la revendication 1, dont les noms suivent :

- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-pipéridine-3-carboxylique
 - l'acide 4-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-éthylamino]-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]-pipéridine-3-carboxylique
 - l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-4-[2-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-2-(R,S)-hydroxy-ethylamino]-piperidine-4-carboxylique
- sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que ses sels.

30

5. Procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que défini à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R₃ définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinoléine 4- substituée de formule générale II :

42



(II)

5 dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, R₁, R₂, Y, et m sont définis à la revendication 1, R₂ étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, puis, le cas échéant, élimine le groupe protecteur du radical carboxy, et, le cas échéant, sépare les formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou, le cas échéant, les formes syn ou anti et, le cas échéant, transforme le produit obtenu en un sel.

10 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R₃ sur l'azote hétérocyclique s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :



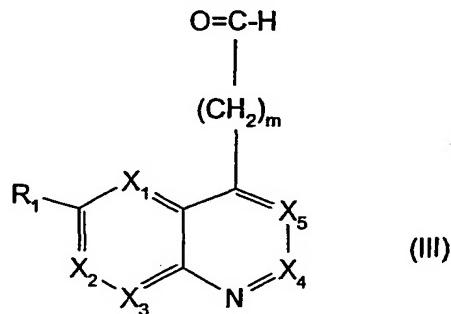
dans laquelle R₃ est défini comme à la revendication 1 et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesulfonyle.

15

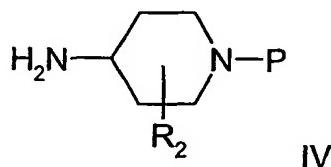
7. Procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R₃ représente un radical -alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoyle et R°₃ représente un radical -C≡C-Rd dans lequel Rd est tel que défini à la revendication 1, la réaction s'effectue par condensation d'un halogénure d'alcynyle HC≡C-alk-X pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical Rd approprié.

25 8. Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R₃ représente un radical -alk-R°₃ pour lequel alk est un radical alcoyle et R°₃ représente un radical, phénylthio, hétéroarylthio ou, on effectue la réaction par construction de la chaîne en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, puis soit en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une chaîne halogénoalcoyle, méthylsulfonylalcoyle ou p.tolylsulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure R°₃H ou R°₃H₂, soit en faisant agir directement le dérivé 30 aromatique dans des conditions de déshydratation.

9. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CH_2 et m est égal à 1 ou 2 par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



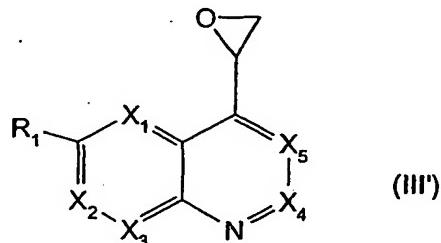
dans laquelle R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme à la revendication 1 et m est égal à 1 ou 2, sur un dérivé de formule générale :



15 dans laquelle P est un groupement protecteur, R_2 sont définis comme à la revendication 1 et R_2 représente un radical protégé si R_2 représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du cycle aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 attendu, et le cas échéant, élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

20

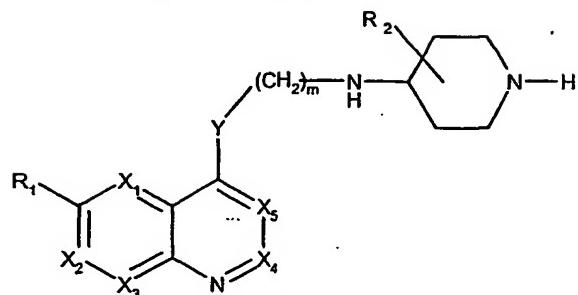
10. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHOH et m est égal à 1 par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



30 dans laquelle R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme à la revendication 1, sur un dérivé de formule générale (IV) telle que définie à la revendication 9.

44

11. Les produits de formule générale (II) :



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , y et m sont définis comme dans la revendication 5.

5 12. A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1 .

13. A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 4.

10 14. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un médicament selon l'une quelconque des revendication 12 ou 13, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D409/14 A61K31/4709

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/010138 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGIN () 6 February 2003 (2003-02-06) cited in the application examples	1-14
Y	WO 02/072572 A (AVENTIS PHARMA SA) 19 September 2002 (2002-09-19) cited in the application claims; examples	1-14
Y	WO 02/40474 A (AVENTIS PHARMA SA) 23 May 2002 (2002-05-23) cited in the application claims	1-14
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2005

Date of mailing of the international search report

01/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000589

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/07433 A (MARKWELL ROGER EDWARD ; PEARSON NEIL DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM PL) 1 February 2001 (2001-02-01) cited in the application examples 2,2e,4 -----	1-14
X		11
Y	WO 00/43383 A (DAVIES DAVID THOMAS ; HENRY CAROLINE JOAN (GB); PEARSON NEIL DAVID (GB) 27 July 2000 (2000-07-27) cited in the application claims; examples -----	1-14
Y	WO 00/21952 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); PEARSON NEIL DAVID () 20 April 2000 (2000-04-20) cited in the application page 1 - page 2 -----	1-14
Y	WO 00/21948 A (HATTON IAN KEITH ; PEARSON NEIL DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB) 20 April 2000 (2000-04-20) cited in the application page 1 - page 3 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000589

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03010138	A	06-02-2003	WO EP JP US	03010138 A2 1419155 A2 2005504747 T 2004198756 A1	06-02-2003 19-05-2004 17-02-2005 07-10-2004
WO 02072572	A	19-09-2002	FR CA EP WO JP MX US US	2822154 A1 2440067 A1 1370550 A1 02072572 A1 2004523573 T PA03007848 A 2002177606 A1 2003171369 A1	20-09-2002 19-09-2002 17-12-2003 19-09-2002 05-08-2004 11-12-2003 28-11-2002 11-09-2003
WO 0240474	A	23-05-2002	FR AU BG BR CA CN CZ EE EP WO HU JP NO PL SK US US ZA	2816618 A1 1836502 A 107793 A 0115312 A 2429311 A1 1483031 A 20031316 A3 200300207 A 1337529 A2 0240474 A2 0303758 A2 2004514661 T 20032187 A 363004 A1 5822003 A3 2004147518 A1 2002111492 A1 200303794 A	17-05-2002 27-05-2002 31-08-2004 23-09-2003 23-05-2002 17-03-2004 15-10-2003 15-08-2003 27-08-2003 23-05-2002 01-03-2004 20-05-2004 26-06-2003 15-11-2004 08-06-2004 29-07-2004 15-08-2002 29-06-2004
WO 0107433	A	01-02-2001	AT AU DE DE WO EP ES JP US	255104 T 6825300 A .60006823 D1 60006823 T2 0107433 A2 1202987 A2 2209955 T3 2003505456 T 2004116452 A1	15-12-2003 13-02-2001 08-01-2004 12-08-2004 01-02-2001 08-05-2002 01-07-2004 12-02-2003 17-06-2004
WO 0043383	A	27-07-2000	AU WO EP JP	2437900 A 0043383 A1 1144404 A1 2002535323 T	07-08-2000 27-07-2000 17-10-2001 22-10-2002
WO 0021952	A	20-04-2000	AU WO EP JP MA US	6339599 A 0021952 A1 1121355 A1 2002527434 T 25009 A1 6602882 B1	01-05-2000 20-04-2000 08-08-2001 27-08-2002 01-07-2000 05-08-2003
WO 0021948	A	20-04-2000	AT AU DE	294792 T 6114699 A 69925150 D1	15-05-2005 01-05-2000 09-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0021948	A	EP	1127057 A1	29-08-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000589

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D409/14 A61K31/4709

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 03/010138 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGIN () 6 février 2003 (2003-02-06) cité dans la demande exemples	1-14
Y	WO 02/072572 A (AVENTIS PHARMA SA) 19 septembre 2002 (2002-09-19) cité dans la demande revendications; exemples	1-14
Y	WO 02/40474 A (AVENTIS PHARMA SA) 23 mai 2002 (2002-05-23) cité dans la demande revendications	1-14
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 juillet 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/08/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fazzi, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000589

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 01/07433 A (MARKWELL ROGER EDWARD ; PEARSON NEIL DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM PL) 1 février 2001 (2001-02-01) cité dans la demande exemples 2,2e,4 -----	1-14
X		11
Y	WO 00/43383 A (DAVIES DAVID THOMAS ; HENRY CAROLINE JOAN (GB); PEARSON NEIL DAVID (GB) 27 juillet 2000 (2000-07-27) cité dans la demande revendications; exemples -----	1-14
Y	WO 00/21952 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); PEARSON NEIL DAVID () 20 avril 2000 (2000-04-20) cité dans la demande page 1 - page 2 -----	1-14
Y	WO 00/21948 A (HATTON IAN KEITH ; PEARSON NEIL DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB) 20 avril 2000 (2000-04-20) cité dans la demande page 1 - page 3 -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000589

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03010138	A 06-02-2003	WO 03010138 A2 EP 1419155 A2 JP 2005504747 T US 2004198756 A1	06-02-2003 19-05-2004 17-02-2005 07-10-2004
WO 02072572	A 19-09-2002	FR 2822154 A1 CA 2440067 A1 EP 1370550 A1 WO 02072572 A1 JP 2004523573 T MX PA03007848 A US 2002177606 A1 US 2003171369 A1	20-09-2002 19-09-2002 17-12-2003 19-09-2002 05-08-2004 11-12-2003 28-11-2002 11-09-2003
WO 0240474	A 23-05-2002	FR 2816618 A1 AU 1836502 A BG 107793 A BR 0115312 A CA 2429311 A1 CN 1483031 A CZ 20031316 A3 EE 200300207 A EP 1337529 A2 WO 0240474 A2 HU 0303758 A2 JP 2004514661 T NO 20032187 A PL 363004 A1 SK 5822003 A3 US 2004147518 A1 US 2002111492 A1 ZA 200303794 A	17-05-2002 27-05-2002 31-08-2004 23-09-2003 23-05-2002 17-03-2004 15-10-2003 15-08-2003 27-08-2003 23-05-2002 01-03-2004 20-05-2004 26-06-2003 15-11-2004 08-06-2004 29-07-2004 15-08-2002 29-06-2004
WO 0107433	A 01-02-2001	AT 255104 T AU 6825300 A DE 60006823 D1 DE 60006823 T2 WO 0107433 A2 EP 1202987 A2 ES 2209955 T3 JP 2003505456 T US 2004116452 A1	15-12-2003 13-02-2001 08-01-2004 12-08-2004 01-02-2001 08-05-2002 01-07-2004 12-02-2003 17-06-2004
WO 0043383	A 27-07-2000	AU 2437900 A WO 0043383 A1 EP 1144404 A1 JP 2002535323 T	07-08-2000 27-07-2000 17-10-2001 22-10-2002
WO 0021952	A 20-04-2000	AU 6339599 A WO 0021952 A1 EP 1121355 A1 JP 2002527434 T MA 25009 A1 US 6602882 B1	01-05-2000 20-04-2000 08-08-2001 27-08-2002 01-07-2000 05-08-2003
WO 0021948	A 20-04-2000	AT 294792 T AU 6114699 A DE 69925150 D1	15-05-2005 01-05-2000 09-06-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000589

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0021948	A	EP 1127057 A1	29-08-2001
		WO 0021948 A1	20-04-2000
		JP 2002527431 T	27-08-2002
		US 2003212084 A1	13-11-2003